WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 9/48

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A2

WO 00/07572

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

17. Februar 2000 (17.02.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/05614

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. August 1999 (03.08.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 35 346.4

5. August 1998 (05.08.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOCHRAINER, Dieter [DE/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). ECKERT, Josef [DE/DE]; Suhlestrasse 69, D-97638 Mellrichstadt (DE).
- (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: TWO-PIECE CAPSULE FOR RECEIVING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR POWDER INHALERS
- (54) Bezeichnung: ZWEITEILIGE KAPSEL ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN FÜR PULVERIN-**HALATOREN**

(57) Abstract

The present invention relates to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers, whereby greater protection of medicaments is ensured, and to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers that are better adapted for use in powder inhalers. The capsules consist of non-water soluble hydrophobic plastics that have no substantial effect on the pharmaceutical quality of the substances that they contain but which improve the usability of the filled capsule in terms of functionality, duration of use and/or the geographical location of use and which are also advantageous during various stages ranging from production to the use thereof.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Longh		
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Lesotho	SI	Slowenien
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Litauen	SK	Slowakei
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Luxemburg	SN	Senegal
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich		Lettland	SZ	Swasiland
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MC	Monaco	TD	Tschad
BB	Barbados	GH	_	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BE	Belgien	GN	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BF	Burkina Faso		Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BG		GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Uganda
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	***	Amerika
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	UZ	Usbekistan
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO		VN	Vietnam
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Norwegen	YU	Jugoslawien
CM	Kamerun		Korea	PL	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CN	China	KR	Republik Korea	_	Polen		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	PT	Portugal		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RO	Rumänien		
DE	Deutschland	LI		RU	Russische Föderation		
DK	Dänemark	LK	Liechtenstein	SD	Sudan		
EE	Estland		Sri Lanka	SE	Schweden		
	Lociand	LR	Liberia	SG	Singapur		

Zweiteilige Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren

Die Erfindung betrifft neue zweiteilige Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen

5 Zubereitungen zur Verwendung in Pulverinhalatoren.

Stand der Technik

25

30

Kapseln mit pharmazeutischen Zubereitungen werden vielfältig in der Therapie und Diagnose von Krankheiten eingesetzt. Die Kapseln können oral verabreicht werden oder kommen in bestimmten medizinischen Vorrichtungen wie Pulverinhalatoren zum Einsatz. In der Regel bestehen die Kapseln aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die teleskopartig ineinander geschoben werden. Aber auch mehrteilige Kapseln sind bekannt. Die Kapseln bestehen meistens aus Gelatine, insbesondere Hartgelatine. Für einige spezielle Anwendungen bestehen die Kapseln zuweilen auch aus für den Menschen gut verdaulichen, wasserlöslichen Kunststoffen, um z.B. bei oraler Verabreichung den Wirkstoff in bestimmten Kompartimenten des Magen-Darm-Trakts freizusetzen. Im folgenden sind Beispiele für verschiedene Kapselmaterialien aufgeführt.

EP 0143524 offenbart eine zweiteilige Kapsel aus für den Menschen gut verdaulichem 20 Material, bevorzugt Gelatine.

EP 0460921 beschreibt Kapseln aus Chitosan und Stärke, Getreidepulver, Oligosacchariden, Methacrylsäure-Methylacrylat, Methacrylsäure-Ethylacrylat, Hydroxypropylmethyl-Celluloseacetat, -succinat oder -phtaleat. Das Kapselmaterial zeichnet sich dadurch aus, daß der Inhalt erst im Dickdarm freigesetzt wird.

GB 938828 offenbart Kapseln für radioaktive Substanzen im therapeutischen oder diagnostischen Einsatz. Die Kapseln bestehen aus wasserlöslicher Gelatine, Methylcellulose, Polyvinylalkohol oder wasserlöslichen nicht-toxischen Thermoplasten.

Die verwendeten Materialien sind häufig gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht sehr beständig, weshalb die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe nicht für alle Klimazonen gewährleistet werden kann. Insbesondere in der Klimazone 4 (30°C/70% relative Luftfeuchte) können die herkömmlichen Kapseln nicht verwendet werden.

15

20

25

Zweiteiligen Kapseln, die speziell an die Verwendung in Pulverinhalatoren angepaßt sind, ohne notwendigerweise den Bedingungen für die orale Verabreichung zu unterliegen, sind aus dem Stand der Technik bisher nicht bekannt. Die Kapseln für Pulverinhalatoren bestehen aus den gleichen Materialien, wie sie auch für die orale Verabreichung verwendet werden, meistens aus Hartgelatine. Diese Materialien sind jedoch nicht speziell im Hinblick auf die Verwendung in Pulverinhalatoren optimiert.

Es ist eine der Aufgaben der vorliegenden Erfindung, Kapseln zu schaffen, die besser an die speziellen Bedingungen in Pulverinhalatoren angepaßt werden können.

Die Kapseln, welche bisher in Pulverinhalatoren eingesetzt werden, besitzen aufgrund ihrer Beschaffenheit verschiedene Nachteile. So können die für die Kapseln verwendeten Materialien ihre Eigenschaften in Abhängigkeit von der sie umgebenden Luftfeuchtigkeit ändern und/oder sind nicht immer ausreichend formstabil. Als Folge davon kann eine solche Kapsel z.B. in der Klimazone 4 aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit nicht verwendet werden, weil das Kapselmaterial die Feuchtigkeit so stark aufnimmt, daß die Formstabilität stark beeinträchtigt wird und/oder die Feuchtigkeit ins Innere der Kapsel eindringt. Dies wirkt sich negativ auf die pharmazeutische Qualität des Inhalts der Kapsel aus. Besagte Materialien besitzen auch in anderen verschiedenen Stadien des Lebens der Kapsel von der Herstellung bis zur Verwendung diverse Nachteile und beeinflussen die Verwendungsfähigkeit der Kapsel als Träger von pharmazeutischen Zubereitungen, die Art der Verabreichung der Inhaltsstoffe, die Haltbarkeit der Inhaltsstoffe und/oder die Verwendungsfähigkeit der Kapsel in bestimmten Ländern. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Kapselmaterialien besteht z.B. darin, daß sie dazu neigen, pulverförmige Stoffe an sich zu binden, insbesondere wenn sie mit einem Formtrennmittel beschichtet sind, das oft für die Herstellung der Kapsel notwendig ist. In Kapseln für Inhalationszwecke führt dies dazu, daß ein exaktes Dosieren der lungengängigen Feinfraktion erschwert werden kann.

30 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, Kapseln für Pulverinhalatoren zu schaffen, die die oben genannten Probleme herkömmlicher Kapseln nicht aufweisen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder die Klimazone verbessern und in verschieden Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

10

Die erfindungsgemäße Kapsel besteht aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, der die pharmazeutische Formulierung beinhaltet. Die Dimension der Kapsel ist derart, daß sie in gängigen mit

Kapseln bestückten Pulverinhalatoren eingesetzt werden können, wie sie z.B. in den Patentschriften DE 33 45 722 (Inhalator Ingelheim M), EP 0 591 136 (Inhalator Ingelheim) oder in der deutsche Offenlegungsschrift DE 43 18 455 ("HandiHaler®") beschrieben sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- In einer Ausführungsform ist der Kunststoff der Kapsel für den Menschen nicht verdaubar, so daß bei oraler Einnahme der Wirkstoff nicht freigesetzt wird. Das hat den Vorteil, daß ein versehentliches Schlucken der Kapsel zu keiner nachhaltigen Beeinträchtigung der Gesundheit führen kann. Insbesondere gilt dies für Kleinkinder oder ältere Menschen.
- Bevorzugt werden Kunststoffe verwendet, die spritz- oder blasgußtechnisch verarbeitet werden können und/oder Kunststoffe für deren Verarbeitung zur Kapselkappe oder zum Kapselkörper kein Formtrennmittel notwendig ist, das ein Anhasten der Inhaltsstoffe an die Kapselwand bewirken kann. Das hat den Vorteil, daß das Innere der Kappe oder des Körpers nicht vom Formtrennmittel gereinigt werden muß, um z.B. den amtlichen Bestimmungen (z.B. nach DAB (Deutsches Apotheker Buch)) genüge zu tun, die die Verwendung von Formtrennmitteln für Primärpackmittel einschränken.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt der Kunststoff keine ausgeprägte Adhäsion für pharmazeutisch-chemische Stoffe, insbesondere für Partikel mit lungengängiger Größe, so

20

30

daß bei Verwendung der Kapsel in einem der oben beschriebenen Inhalatoren der gesamte Inhalt der Kapsel freigesetzt werden kann. Das hat den Vorteil, daß eine exaktere Dosierung, insbesondere des lungengängigen Feinanteils möglich ist.

In einer weiteren Ausführungsform besteht die Kapsel aus einem Kunststoff mit einer Shorehärte D von 65 bis 73. Ein Kunststoff dieser Härte zerspringt nicht, wenn er durchstochen oder aufgeschnitten wird, ist aber gleichzeitig starr genug, daß sich das entstandene Loch nicht von selbst verschließt. Der Vorteil eines solchen Materials ist, daß während des Öffnens, Aufstechens oder Aufschneidens der Kapsel im Pulverinhalator keine Teile aus der Kapsel abgesprengt werden, die dann während des Inhalierens eingeatmet werden könnten.

In einer Ausführungsform ist die Kunststoffkapsel so stabil, daß sie entlang der Längsache oder der Querachse einer Kraft bis zu 15 N standhält. Der Vorteil besteht darin, daß die Kapsel besser an die Beanspruchungen angepaßt ist, die bei der Herstellung, dem Füllen, Verpacken, Transportieren u.ä. auf die Kapsel einwirken.

In einer weiteren Ausführungsform besitzt die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als $1.3 \times 10^{-14} \text{ kg/(m}^2 \text{ s Pa)}$, bevorzugt von $1.5 \times 10^{-16} \text{ bis } 2 \times 10^{-16} \text{ kg/(m}^2 \text{ s Pa)}$. Der Vorteil dieser Eigenschaft besteht darin, daß die Inhaltsstoffe der Kapsel auch in geographischen Zonen mit hoher Luftfeuchtigkeit vor Wasser geschützt sind.

In bevorzugten Ausführungen ist der Kunststoff Polyethylen, insbesondere Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9000 und 10000 kg/m³, bevorzugt von 9600 kg/m³ (high-density Polyethylen), Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat.

In einer bevorzugten Ausführungsform haben die Kappe und der Körper die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt und konvexer, nahezu halbkugelförmiger geschlossener Unterseite und bestehen beide aus high-density Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9500 und 10000 kg/m³.

Die erfindungsgemäße Kapsel kann in allen Arten von Pulverinhalatoren verwendet werden, bei denen die zu inhalierende Zubereitung durch eine Kapsel eingebracht wird.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform sind Kappe und Körper der Kapsel von gegenseitig ähnlicher, zylinderartiger Form, bestehend aus einem in sich geschlossenem Mantel mit jeweils einer geschlossenen und einer offenen Seite. Dabei sind Form und Größe der Kappe und der Kapsel dergestalt, daß der Körper mit seinem offenen Ende teleskopartig so in das offene Ende der Kappe hinein geschoben werden kann, daß die Kappe fest mit dem Körper verbunden ist.

In einer speziellen Ausführungsform sind Kappe und Körper mit Verschlußeinrichtungen versehen, die beim vorläufigen und/oder endgültigen Verschließen der Kapsel von Vorteil sind.

In einer solchen Ausführungsform befinden sich auf dem Innenmantel der Kappe punktförmige Erhebungen und auf dem Außenmantel des Körper etwas größere punktförmige Vertiefungen, die so angeordnet sind, daß beim Verschließen der Kapsel die Erhebungen in die Vertiefungen einrasten. Alternativ können die Erhebungen auf dem

- Außenmantel des Körpers und die Vertiefungen auf dem Innenmantel der Kappe ausgebildet sein. Bevorzugt sind Anordnungen, bei denen die Erhebungen oder Vertiefungen jeweils ringförmig oder spiralförmig um den Mantel angeordnet sind. Anstelle der punktförmigen Gestaltung der Erhebungen und Vertiefungen können diese auch durchgehend den Mantel der Kappe bzw. des Körpers ringförmig umlaufen.
- In einer Ausführungsform sind auf dem Innenmantel der Kappe und dem Außenmantel des Körper ein oder mehrere ringförmig umlaufende Erhebungen derart ausgebildet, daß sich im geschlossenen Zustand der Kapsel eine Erhebungen der Kappe jeweils neben einer Erhebung des Körpers befindet.
- In den Ausführungsformen mit besagten ringförmigen Vertiefungen und/oder Erhebungen 25 können diese durchgängig oder unterbrochen sein.
 - In einer weiteren Ausführungsform sind auf der Außenseite des Körpers nahe dem offenen Ende Erhebungen und in der Kappe nahe dem offenen Ende Löcher so ausgebildet, daß die Erhebungen des Körpers im geschlossenen Zustand der Kapsel in die Löcher der Kappe einrasten. Die Erhebungen können dabei derart sein, daß die Kappe jederzeit ohne
- 30 Beschädigung der Kapsel geöffnet werden kann oder aber daß die Kapsel nach einmaligem Verschließen nicht mehr zerstörungsfrei geöffnet werden kann.

In einer weiteren Ausführungsform ist auf der Außenseite des Körpers ein Wulst ausgebildet, der senkrecht zu der Verbindungsachse zwischen Kappe und Körper ringsum den Körper

läuft. Der Wulst dient als Stopper für die Kapsel, wenn diese über den Körper gesteckt wird, um ein Durchstoßen der Kappe mit dem Körper zu verhindern. Der Bereich zwischen offenem Ende des Körpers und dem Wulst entspricht dem Bereich des Körpers über den die Kappe geschoben werden kann. Der Wulst ist so auf dem Körper lokalisiert, daß die Kappe weit genug über den Körper geschoben werden kann, um einen festen Verschluß zwischen Kappe und Körper zu bewirken. D.h. der Wulst befindet sich z.B. nicht unmittelbar an der offenen Seite des Körpers. Die Seite des Wulstes, die zum offenen Ende des Körpers zeigt, steht als senkrechte Kante so auf der Außenwand des Körpers, daß die Kappe beim Verschließen nicht über den Wulst hinweg geschoben werden kann. Die Seite des Wulstes, die zum geschlossenen Ende des Körpers weist, kann in Form einer nahezu rechtwinkeligen Kante ausgebildet sein oder sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verflachen. Die Ausbildung einer nahezu rechtwinkeligen Kante kann bei einer losen Einpassung der Kapsel in einen Kapselhalter von Vorteil sein, die Variante mit sich verflachendem Wulst bei einer festen Einpassung. Der Wulst kann durchgängig oder unterbrochen sein.

15

20

25

30

10

5

In einer bevorzugten Ausführungsform verflacht sich der Wulst kontinuierlich zum geschlossenen Ende des Körpers und steht mit seiner zum offenen Ende des Körpers orientierten Seite senkrecht auf dem Kapselkörper auf. Dabei ist die Höhe der so gebildeten Kante derart, daß die Kante im geschlossenen Zustand der Kapsel nicht über die Kapselkappe hinaus ragt, so daß der Übergang von Kapselkappe zu Kapselkörper plan ist.

Die Stärke der Wände der Kappe und des Körpers können über den Gesamtbereich variieren. So ist die Wandstärke in der Regel in den abgerundeten Bereichen der Kappe oder des Körpers oder an der Stelle des Körpers, an der der Wulst ausgebildet ist größer als in den Bereichen, in denen die Wände geradlinig verlaufen. In einer Ausführungsform haben die Wände der Kappe und des Körpers eine Dicke von 0,1 mm bis 0,5 mm.

In einer möglichen Ausführungsform sind an der Außenseite der Kapsel Noppen ausgebildet, in einer anderen drei oder mehr Rippen, die parallel zur Längsachse der Kapsel verlaufen. Der Vorteil dieser Einrichtungen besteht darin, daß die Kapsel aus einer Kapselhalterung, wie sie z.B. in den oben genannten Pulverinhalatoren verwendet werden, so herausgenommen werden kann, daß sie nicht beschädigt wird oder aufgeht. Die Rippen oder Noppen können über die gesamte Außenseite der Kapsel hinweg verlaufen oder nur ein Teil davon bedecken. Alternativ können sie nur an der Kappe ausgebildet sein oder nur in dem Bereich des Körpers,

WO 00/07572 PCT/EP99/05614

-7-

der im geschlossenen Zustand nach außen sichtbar ist. Die Rippen verlaufen parallel zur Längsache der Kapsel und bewirken, daß die Kapsel senkrecht in besagter Kapselhalterung fixiert ist. Im Fall eines kreisförmigen Querschnitts der Kapsel sind die Rippen bevorzugt so angeordnet, daß der Querschnitt der Kapsel keine Rotationssymmetrie um die Mittelachse aufweist. In einer solchen Ausführungsform können die Rippen nur in dem Bereich des Körpers ausgebildet sein, der im geschlossenen Zustand der Kapsel sichtbar ist. Eine solche Ausführungsform verhindert das Festklemmen der Kapsel in einem Kapselhalter. In einer Ausführungsform ohne Wulst, aber mit Rippen an dem Teil des Körpers, der im geschlossenen Zustand der Kappe sichtbar ist, sind die Rippen so ausgebildet, daß die zum offenen Ende des Körpers orientierten Enden der Rippen die Aufgabe des Wulstes erfüllen, nämlich als Stopper für die Kappe zu dienen beim Zusammenfügen der Kappe mit dem Körper.

5

10

In einer weiteren Ausführung beschreiben die Mäntel der Kappe und der Körper einen hohlen

Zylinders mit rundem, ovalem, drei-, vier-, sechs-, acht- oder mehreckigem Querschnitt,
wobei die jeweilige Oberseite offen und die Unterseite geschlossen ist. Die geschlossene
Unterseite kann flach oder konvex sein. Die eckigen Ausführungsformen haben z.B. den
Vorteil, daß sie platzsparender gelagert werden können als die runden.

- In einer Ausführungsform ist die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1, in einer Ausführungsform ist die Elongation gleich 1 und in wieder einer anderen Ausführungsform ist die Elongation kleiner 1. Letzteres hat den Vorteil, daß der Körper eine größere Öffnung zum Füllen aufweist.
- 25 Bei einer der Ausführungsformen mit einer Elongation gleich 1 sind Kappe und Körper dergestalt, daß die geschlossene Kapsel die Form einer Kugel hat, was für ein automatisches Beladen eines Pulverinhalators mit der Kapsel aus einem Reservoir von Vorteil sein kann.

Um im geschlossenen Zustand der gefüllten Kapsel eine bessere Abdichtung zwischen Kappe und Körper zu erreichen, kann die Nahtstelle zwischen Kappe und Körper zum Verschließen verschweißt, verklebt oder banderoliert werden, wodurch die Wasserdampfpermeabilität auf bis zu einem Zehntel abnimmt. Alternativ kann die gesamte Kappe mit einem durchgehenden Schutzfilm überzogen werden.

15

25

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann der Spalt mit einem Füllstoff verschlossen werden. Als Füllstoff für ein solches Verfüllen des Spalts eigenen sich pharmazeutisch zulässige Füllmaterialien, wie beispielsweise Eudragit. Ein solcher Füllstoff kann als Lösung oder Suspension in einem geeigneten, bevorzugt leicht flüchtigen,

5 Lösungsmittel in den Spalt eingetragen werden.

Als Lösungsmittel eignen sich Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, Fluorkohlenwassserstoffe, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Alkane, wie Propan, Hexan, Hepatan, Ketone, wie Aceton, Ester, wie Essigsäureethylester, Ether, wie Dimehtylether oder Diethlether oder andere aus dem Stand der Technik bekannten zum Lösen oder Suspendieren geeigneten Flüssigkeiten, insbesondere leicht flüchtige und solche, die das Kapselmaterial nicht angreifen, mit Arzneimittel nicht chemisch interagieren oder es in seiner Bioverfügbarkeit verändern. Die Lösung oder Suspension mit dem Füllmaterial muß derart konzentriert und beschaffen sein, daß mit der Lösung oder Suspension genug Füllmaterial in den Spalt eingetragen werden kann, so daß dieser, nachdem sich das Lösungsmittel verflüchtigt hat, durch das zurückbleibenden Füllmaterial dicht verschlossen wird und gleichzeitig darf die Lösung oder Suspenion nicht so konzentriert oder beschaffen sein, daß sie zu zähflüssig ist, um in den Spalt einzudringen, bzw. durch Kapillarkräfte in diesen hingezogen zu werden.

20 Als bevorzugt wird eine Lösung aus Eudragit und Aceton zum Verschließen des Spalts eingesetzt.

Aus der Beschreibung wird ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Kapsel geeignet ist, jedwegliche pulverförmige und zur Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierung aufzunehmen. In einer besonderen Verwendungsform enthält die Kapsel Cromoglicinsäure, Reproterol, Beclomethason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenalin Fluticason, Insulin, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Formoterol, Nedocromil, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes Kortisonpräparat oder Atropinderivat.

In einer bevorzugten Verwendungsform enthält die Kapsel Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid.

Beschreibung der Abbildungen

Die Abbildungen zeigen exemplarisch verschiedenen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Kapsel, dienen jedoch nur zur Illustration ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken.

- 5 Fig. 1 zeigt die einfachste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kapsel im lateralen Querschnitt
 - Fig. 2a und 2b zeigen je eine unterschiedliche Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper im lateralen Querschnitt
- Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit kantenförmigem Wulst am Körper im lateralen Ouerschnitt
 - Fig. 4 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe im lateralen Querschnitt
 - Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe in Frontalansicht
- Fig. 6 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Vertiefungen bzw. Erhebungen an Körper und Kappe in Frontalansicht Fig. 7 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Erhebungen am Körper und punktförmigen Löchern in der Kappe in Frontalansicht
- Fig. 8 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit Rippen am Körper in Frontalansicht Fig. 9 zeigt die Kapsel der Fig. 7 im horizontalen Querschnitt
 Fig 10a, 10b und 10c zeigen Ausführungsformen der Kapsel mit je verschiedenem Querschnitt
 - Eine Ausführungsbeispiel mit einer kugelförmigen Kapsel ist nicht dargestellt.
- In Figur 1 ist die einfachste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kapsel 1 im Querschnitt gezeigt. Die Kapsel 1 besteht aus der Kappe 2 und dem Körper 3, die teleskopartig ineinander gesteckt sind. Kappe 2 und Körper 3 sind von gleicher Gestalt und haben je eine konvexe Unterseite 4.
- In Figur 2a ist im Querschnitt eine Ausführungsform gezeigt, bei der am Körper 3 der Kapsel 1 ein Wulst 5 ausgebildet ist, der sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verjüngt. Mit der zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite steht der Wulst 5 nahezu senkrecht auf dem Körper. Die so ausgebildete Kante begrenzt den Bereich des Körpers über den die Kappe 2 teleskopartig geschoben werden kann.

Eine andere Ausführungsform ist in Figur 2b abgebildet. Der Querschnitt zeigt, daß sich diese Ausführungsform von der in Figur 2a dargestellten dadurch unterscheidet, daß die Wandstärke der Kappe 2 bzw. des Körpers 3 nicht über den gesamten Bereich gleich stark ausgebildet ist, sondern über einzelne Teilbereiche variiert. Zusätzlich weisen die konvexen Unterseiten 4 der Kappe bzw. des Körpers je eine konkave Einbuchtung am Scheitelpunkt auf.

In Figur 3 ist eine Ausführungsform dargestellt, bei der der Wulst <u>5</u> sowohl zur Oberseite des Körpers als auch zu seiner Unterseite nahezu rechtwinkelig auf dem Körper aufsitzt. Die Ausführungsform der Figur 4 stellt eine Weiterentwicklung der Ausführungsform der

Figur 2a dar, bei der eine ringförmige Vertiefung 6 bzw. 7 in Kappe 2 bzw. Körper 3 zum besseren Verschluß der Kapsel 1 ausgebildet ist.

In Figur 5 ist eine Frontalansicht der in Figur 4 als Querschnitt gezeigten Ausführungsform abgebildet.

Figur 6 zeigt eine weitere Variante der Erfindung mit punktuellen Vertiefungen 8 und 2 als Frontalansicht.

In Figur 7 ist eine Variante der Kapsel 1 dargestellt, bei der am Körper 3 nahe dem offenen Ende Erhebungen 10 und in der Kappe 2 nahe dem offenen Ende Löcher 11 so ausgebildet sind, daß die Erhebungen 10 beim Verschließen der Kapsel in die Löcher 11 einrasten. Die Figur 8 stellt eine Ausführungsform der Kapsel 1 von außen dar, bei der auf dem Körper 3 die Rippen 12 ausgebildet sind.

Figur 9 zeigt den Körper 3 der Ausführungsform der Figur 7 im Querschnitt. Der Querschnitt zeigt, daß die drei Rippen 12 nicht rotationssymmetrisch um die Mittelachse des Körpers angeordnet sind. In Figur 10a ist eine Kapsel 1 mit viereckigem Querschnitt dargestellt, in Figur 10b eine mit dreieckigem und in Figur 10c eine mit achteckigem Querschnitt.

20

Patentansprüche

15 N standhält.

5

10

20

25

- Kapsel für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren bestehend aus einem Kapselkörper und einer Kapselkappe, die beide aus dem gleichen Material bestehen und die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ein nicht-wasserlöslicher, hydrophober Kunststoff ist.
- 2. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wände der Kappe und des Körpers 0,1 mm bis 0,5 mm stark sind.

 Kapsel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel einer entlang ihrer Längsachse und ihrer Querachse einwirkenden Kraft bis zu

- Kapsel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Shorehärte D des Kunststoffs in einem Bereich von 65 bis 73 liegt.
 - 5. Kapsel nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als 1,3 x 10⁻¹⁴ kg/(m² s Pa) besitzt.
 - Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von 1,5 x 10⁻¹⁶ bis zu 2 x 10⁻¹⁶ kg/(m² s Pa) besitzt.
 - 7. Kapsel nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat ist.
- Kapsel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen mit
 einer Dichte von 9000-10000 kg/m³ ist.
 - 9. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf dem Innenmantel der Kappe ein oder mehrere Erhebungen oder Vertiefungen und auf dem Außenmantel des Körpers eine oder mehrere Vertiefungen

oder Erhebungen befinden, die so angeordnet sind, daß die Erhebungen beim Verschließen der Kapsel in die Vertiefungen einrasten.

- 10. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Außenseite des Körpers senkrecht zu der Verbindungsachse Kappe und Körper ein ringsum verlaufender Wulst befindet, der mit seiner zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite nahezu rechtwinkelig auf der Außenwand des Körpers steht.
- 11. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselkörper und die Kapselkappe jeweils aus high-density Polyethylen sind und jeweils die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt und einem konvexen geschlossenen Enden haben, so daß die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1 ist.

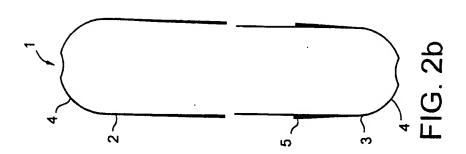
15

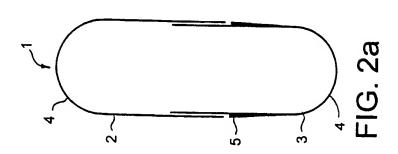
- 12. Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Nahtstelle zwischen Körper und Kappe, bzw. der Spalt durch Verschweißen, Verkleben, Banderolieren, Überziehen der Kappe mit einem Schutzfilm verschlossen ist.
- 20 13. Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Nahtstelle zwischen Körper und Kappe, bzw. der Spalt durch Verfüllen mit einem pharmazeutisch zulässigen Füllstoff verschlossen ist.
 - 14. Kapsel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Füllstoff Eudragit ist.

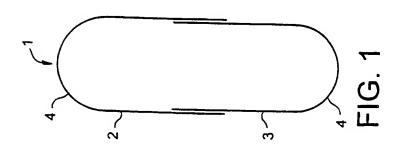
25

30

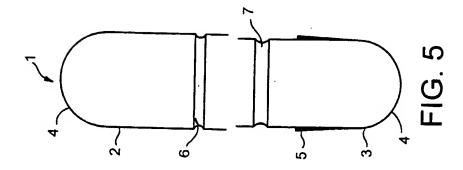
- 15. Verwendung der Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche für eine pharmazeutische Zubereitung, die Cromoglicinsäure, Reproterol, Beclomethason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenalin Fluticason, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Formoterol oder Nedocromil, Insulin Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes Kortisonpräparat oder Atropinderivat enthält.
- 16. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Pulverinhalatoren.

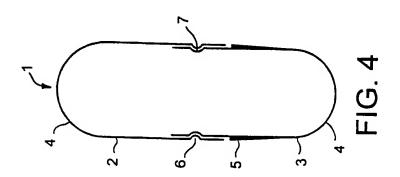


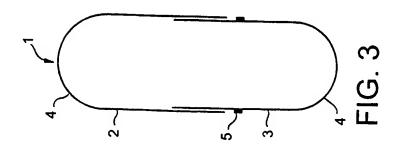




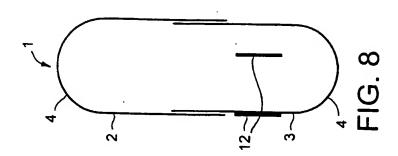
ERSATZBLATT (REGEL 26)

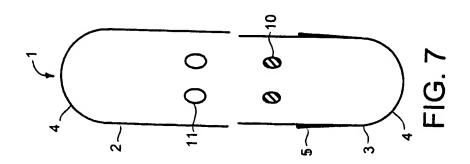


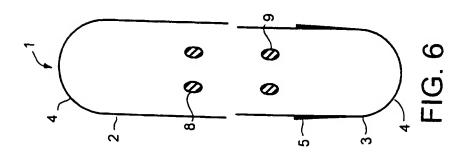




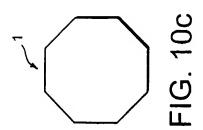
ERSATZBLATT (REGEL 26)

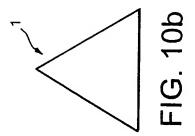


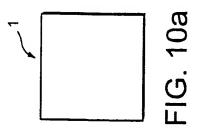


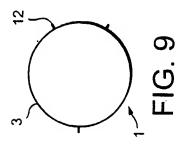


ERSATZBLATT (REGEL 26)









ERSATZBLATT (REGEL 26)

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Integnationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 9/48, A61M 15/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07572

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

17. Februar 2000 (17.02.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/05614

A3

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. August 1999 (03.08.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 35 346.4

5. August 1998 (05.08.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOCHRAINER, Dieter [DE/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). ECKERT, Josef [DE/DE]; Suhlestrasse 69, D-97638 Mellrichstadt (DE).
- (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 11. Mai 2000 (11.05.00)

- (54) Title: TWO-PIECE CAPSULE FOR RECEIVING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR POWDER INHALERS
- (54) Bezeichnung: ZWEITEILIGE KAPSEL ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN FÜR PULVERIN-HALATOREN

(57) Abstract

The present invention relates to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers, whereby greater protection of medicaments is ensured, and to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers that are better adapted for use in powder inhalers. The capsules consist of non-water soluble hydrophobic plastics that have no substantial effect on the pharmaceutical quality of the substances that they contain but which improve the usability of the filled capsule in terms of functionality, duration of use and/or the geographical location of use and which are also advantageous during various stages ranging from production to the use thereof.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Prankreich Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gatun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HŲ	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	-	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL.	Polen		Zimonowe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	u	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LŔ	Liberia	SG	Singapur		

in tional Application No

		1	101/21 33/00021
A. CLASSI IPC 7	SIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/48 A61M15/00		
According to	to International Patent Classification (IPC) or to both national classi	ification and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
IPC 7			
	ation searched other than minimum documentation to the extent tha		
	data base consulted during the international search (name of data	base and, where practical,	search terms used)
	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ³	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 380 032 A (ALLEN & HANBURY 8 September 1978 (1978-09-08) claims figures 1,4,7,8,10,13 page 1, line 5 - line 12	S)	1,7,11, 15,16
A	US 4 192 309 A (B.J.POULSEN) 11 March 1980 (1980-03-11) claims figures 2,5		1,7,11, 15,16
A	GB 2 064 336 A (GLAXO) 17 June 1981 (1981-06-17) claims figures 1,5		1,7,11, 15,16
ļ		-/	
ļ			
	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family n	nembers are listed in annex.
	ategories of cited documents:	"T" later document publi	ished after the international filing date
consid	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and cited to understand	not in conflict with the application but I the principle or theory underlying the
"E" earlier o	document but published on or after the international date	invention "X" document of particul	lar relevance; the claimed invention
WILICA	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	involve an inventive	red novel or cannot be considered to e step when the document is taken alone
"O" docume	in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be consider document is combi	lar relevance; the claimed invention red to involve an inventive step when the ned with one or more other such docu—
"P" docume	means ent published prior to the international filling date but han the priority date claimed	ments, such combi in the art.	nation being obvious to a person skilled
	actual completion of the international search	, 	of the same patent family
٠	4 February 2000	01/03/20	
Name and m	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
! •	NL - 2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni.	Scarpont	t II
	Fax: (+31-70) 340-3016	, U	

in ational Application No _ PCT/EP 99/05614

C.(Continua	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PCT/EP 99/05614
Category 3		Relevant to claim No.
A	WO 82 01470 A (RIKER) 13 May 1982 (1982-05-13) claims figures	1,7,11, 15,16
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5 June 1985 (1985-06-05) cited in the application claims figures	1,7,11, 15,16
A	EP 0 147 755 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 10 July 1985 (1985-07-10) cited in the application claims figure 1	1,7,11, 15,16
	•	

Information on patent family members

Ir atlonal Application No
PCT/EP 99/05614

						99/05614	
Patent document cited in search report			Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
FR	2380032	A	08-09-1978	GB AU	1598081 A 510344 B	16-09-1981 19-06-1980	
				AU BE	3305178 A 863721 A	16-08-1979 07-08-1978	
				CA	. 1115613 A	05-01-1982	
				СН	625127 A	15-09-1981	
				DE Es	2804852 A 466842 A	17-08-1978 16-08-1979	
				FI	780365 A,B,	11-08-1979	
				IE	46205 B	23-03-1983	
				JP	1618608 C	30-09-1991	
				JP JP	2024547 B 53100695 A	29-05-1990 02-09-1978	
				NL	7801331 A	14-08-1978	
				SE	7801431 A	11-08-1978	
				US	4210140 A	01-07-1980	
				ZA DK	7800544 A 47078 A.B.	25-07-1979 11-08-1978	
				SE	433306 B	21-05-1984	
US	4192309	Α	11-03-1980	 BE	878603 A	05-03-1980	
			-1 00 1,00	BR	5901187 U	17-06-1980	
				FR	2435255 A	04-04-1980	
		~~~~		ZA	7904697 A	29-04-1981	
GB	2064336	A	17-06-1981	AR	227898 A	30-12-1982	
				AT AT	390375 B 595680 A	25-04-1990 15-10-1989	
				AU	537918 B	19-07-1984	
				AU	6512580 A	18-06-1981	
				BE	886531 A	05-06-1981	
				BR CA	8007911 A 1115614 A	16-06-1981 05-01-1982	
				CH	646064 A	15-11-1984	
				CY	1308 A	06-12-1985	
				DE DK	3046108 A 522480 A,B,	27-08-1981 07-06-1981	
				ES	497524 A	16-09-1981	
				FI	803800 A,B,	07-06-1981	
				FR	2473319 A	17-07-1981	
				GR HK	69899 A 83285 A	20-07-1982 08-11-1985	
			•	. IE	50581 B	14-05-1986	
,				ΙL	61639 A	30-12-1983	
				IN IT	154870 A 1148238 B	22 <b>-</b> 12-1984 26-11-1986	
				JP	1027750 B	30-05-1989	
				JP	1545878 C	28-02-1990	
				JP	56091752 A	24-07-1981	
				KE My	3565 A 73585 A	01-11-1985 31-12-1985	
				NL	8006631 A,B,	01-07-1981	
•				NO	803685 A,B,	09-06-1981	
				NZ Ph	195766 A 17193 A	25-05-1982	
				rn PT	72164 A,B	14-06-1984 01-01-1981	
				SÉ	431163 B	23-01-1984	
				SE	8008550 A	07-06-1981	

information on	patent family me	mbers

•	le	nformation on patent famil	W members	ottonal
	Patent document	on Parent (MIN)		ational Application No
	cited in search report	Publication date	Patent family	T/EP 99/05614
	GB 2064336 A	Cale	member(s)	Publication date
			SG 71985 G	02-05-1986
			US 4353365 A YU 309180 A	12-10-1982
	110.000	~~~~~	ZA 8007639 A	28-02-1983
•	WO 8201470 A	13-05-1982		25-08-1982
- 1			AR 226386 A AU 554502 B	30-06-1982
			AU 7893381 A	21-08-1986 21-05-1982
1			BE 890937 A	30-04-1982
ĺ			BR 8108856 A CA 1169322 A	21-09-1982
1			DK 293882 A	19-06-1984 B 30-06-1984
1			Er 0063599 A	8, 30-06-1982 03-11-1982
	•		ES 506585 A FI 76258 B	01-09-1982
1			GR 75358 A	30-06-1988
			1E 52783 R	13-07-1984 02-03-1988
- 1			IT 1140010 B JP 2037188 B	24-09-1986
			JP 57501815 T	22-08-1990
			MX 157953 A	14-10-1982 28-12-1988
			NO 822300 A,B NZ 198822 A	, 30-06-1982
			PT 73899 A R	30-04-1985
			US 4860740 A	01-11-1981 29-08-1989
	EP 143524 A	05-06-1985		25-05-1983
	FD 1477CC		NONE	
	Li 14//55 A	10-07-1985	DE 3345722 A	07.00
			AI 44346 T	27-06-1985 15-07-1989
1	·		AU 566237 B AU 3684484 A	15-10-1987
			CA 1249755 A	04-07-1985
			US 8409691 A	07-02-1989 12-10-1990
			DD 231493 A DK 585484 A	02-01-1986
- 1			Γ¹ 844950 Δ R	18-06-1985
			2151491 A.R	18-06-1985 24-07-1985
			GR 81192 A HR 940699 B	08-04-1985
	:		HU 35961 A B	31-08-1996
			56241 B	28-08-1985 22-05-1991
			JP 1870754 C	17-09-1990
			JP 5079343 R	06-09-1994
- 1			JP 60185564 A	02-11-1993 21-09-1985
			MX 161256 A NO 845030 A	24-08-1990
			NZ 210564 A	18-06-1985
			PH 27041 A	30-08-1988 01-02-1993
			PT 79660 A	03-12-1985
			51 8412129 A	01-01-1985 31-12-1995
	,		SU 1367840 A	15-01-1988
			YU 212984 A	26-12-1989
Form PCT/ISA	210 (patent family annex) (July 1992)		ZA 8409744 A	28-02-1987 27-08-1986
	. 100/ 1002/			00-1300

In ationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05614

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/48 A61M15/00								
Nach der int	Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK							
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE							
	Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 7 A61K A61M							
Recherchier	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete t	allen					
Während de	or internationalen Recherche konsultierte elektronische Datanbank (N.	ame der Deterbank und auf verwendete S	(chhacriffe)					
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN							
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.					
Α	FR 2 380 032 A (ALLEN & HANBURYS) 8. September 1978 (1978-09-08) Ansprüche Abbildungen 1,4,7,8,10,13 Seite 1, Zeile 5 - Zeile 12		1,7,11, 15,16					
A	US 4 192 309 A (B.J.POULSEN) 11. März 1980 (1980-03-11) Ansprüche Abbildungen 2,5		1,7,11, 15,16					
A	GB 2 064 336 A (GLAXO) 17. Juni 1981 (1981-06-17) Ansprüche Abbildungen 1,5		1,7,11, 15,16					
1	_	-/	i					
		/						
X Weit	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu lehmen	X Slehe Anhang Patentfamilie						
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:  "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhalt erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung den Prioritätsdatum veröffentlichung versten internationalen Anmeldedatum der den Prioritätsdatum veröffentlichung versten versten internationalen Anmeldedatum veröffentlichung versten veröffentlichung versten veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung versten veröffentlichung versten								
	Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  24 . Februar 2000 01/03/2000							
Name und 6	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde							
Traine UIU	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2	Bevollmächtigter Bedlensteter						
	NL – 2280 HV Rijewijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31–70) 340–3016	Scarponi, U						

in itionales Aktenzeichen – PCT/EP 99/05614

C /Forteets	rung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	/EP 99/05614
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Te	ile Betr. Anspruch Nr.
A	WO 82 01470 A (RIKER) 13. Mai 1982 (1982-05-13) Ansprüche Abbildungen	1,7,11, 15,16
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5. Juni 1985 (1985-06-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildungen	1,7,11, 15,16
A	EP 0 147 755 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 10. Juli 1985 (1985-07-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildung 1	1,7,11, 15,16
	·	
-		
	·	

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Im Recherchenbericht	Datum der	Mitglied(er) d	<del>ا</del>	Datum der
angeführtes Patentdokum		Patentfamili		Veröffentlichung
FR 2380032	A 08-09-1978	GB 1598 AU 510 AU 3305 BE 863 CA 1115 CH 625 DE 2804 ES 466 FI 780 IE 46 JP 1618 JP 2024 JP 53100 NL 7801 SE 7801 US 4210 ZA 7800	081 A 344 B 178 A 721 A 613 A 127 A 852 A 842 A 365 A,B, 205 B 608 C 547 B	16-09-1981 19-06-1980 16-08-1979 07-08-1978 05-01-1982 15-09-1981 17-08-1978 16-08-1979 11-08-1981 23-03-1983 30-09-1991 29-05-1990 02-09-1978 14-08-1978 11-08-1978 01-07-1980 25-07-1979 11-08-1978
			306 B	21-05-1984
US 4192309	A 11-03-1980	BR 5901 FR 2435	603 A 187 U 255 A 697 A	05-03-1980 17-06-1980 04-04-1980 29-04-1981
GB 2064336	A 17-06-198	AT 390: AT 595: AU 537: AU 6512: BE 886: BR 8007: CA 1115: CH 646: CY 1: DE 3046 DK 522: ES 497: FI 803: FR 2473: GR 69: HK 83: IE 50: IL 61: IN 154: IT 1148: JP 1027: JP 1545: JP 56091: KE 3: MY 73: NL 8006: NO 803: NZ 195: PH 17: PT 72:	898 A 375 B 680 A 918 B 580 A 911 A 614 A 308 A 480 A, B, 800 A, B, 800 A 800 B 800 B 8	30-12-1982 25-04-1990 15-10-1989 19-07-1984 18-06-1981 05-06-1981 05-01-1982 15-11-1984 06-12-1985 27-08-1981 07-06-1981 16-09-1981 17-07-1981 20-07-1982 08-11-1985 14-05-1986 30-12-1983 22-12-1984 26-11-1986 30-05-1989 28-02-1990 24-07-1981 01-11-1985 31-12-1985 01-07-1981 01-01-1981 25-05-1982 14-06-1984 01-01-1981 23-01-1984 07-06-1981

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int cionales Aktenzeichen – PCT/EP 99/05614

			<del></del>	<del></del>		CIZER	99/05614
angefüh	echerchenbericht rtes Patentdokum	ent	Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB	2064336	A	,	SG US YU ZA	71985 4353365 309180 8007639	5 A ) A	02-05-1986 12-10-1982 28-02-1983 25-08-1982
WO	8201470	A	13-05-1982	AR AU AU BE BR CA EP ES FI GR IE JP JP MX NO NZ PT US ZA	226386 554502 7893381 890937 8108856 1169322 293882 0063599 506589 76258 75358 52783 1140010 2037188 57501819 157953 822300 198822 73899 4860740 8107513	B A A A A A B A B B B T A A A B A B B B T A A A B A B	30-06-1982 21-08-1986 21-05-1982 30-04-1982 21-09-1982 19-06-1984 30-06-1982 03-11-1982 01-09-1982 30-06-1988 13-07-1984 02-03-1988 24-09-1986 22-08-1990 14-10-1982 28-12-1988 30-06-1982 30-04-1985 01-11-1981 29-08-1989 25-05-1983
EP	143524	Α	05-06-1985	KEII	NE		
. EP	147755	A .	10-07-1985	DE ATU AU CA CS DDK FI GR HU IL JP JP NO NO PH PT SU SU YU	3345722 44346 566237 3684484 1249758 8409691 231493 585484 844950 2151491 940699 35961 56241 73831 1870754 5079343 60185564 161256 845030 210564 27041 250931 79660 8412129 1367840 4889114 212984	TBAAAAAABABACBAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	27-06-1985 15-07-1989 15-10-1987 04-07-1985 07-02-1989 12-10-1990 02-01-1986 18-06-1985 18-06-1985 24-07-1985 08-04-1985 31-08-1996 28-08-1985 22-05-1991 17-09-1990 06-09-1994 02-11-1993 21-09-1985 24-08-1990 18-06-1985 30-08-1988 01-02-1993 03-12-1985 01-01-1985 31-12-1995 15-01-1988 26-12-1989 28-02-1987
Formblatt PCT/ISA	/210 (Anhang Patentiam	ile)(ha tooo		ŽĀ	8409744		27-08-1986
. Unimen FUI/ISA	TIVE TO CARREST OF THE PROPERTY OF THE PROPERT	==0/(JUH T992)					